Aus dem Kaiserin-Auguste-Victoria-Haus, Reichsanstalt zur Bekämpfung der Säuglings- und Kleinkindersterblichkeit, Berlin-Charlottenburg.
(Direktor: Prof. Dr. G. Bessau)

Der Einfluß der antirachitischen Therapie auf das Elektrokardiogramm des Kindes

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

Von

Wolfgang Uhse

aus Berlin

Tag der Promotion: 28. 2. 1935

Dr. Emil Ebering, Berlin NW 7, Mittelstraße 29

207

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Magnus

Referenten: Prof. Dr. G. Bessau
Privatdozent Dr. L. Doxiades

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus Jahrbuch für Kinderheilkunde, Band 144.
Verlag von S. Karger in Berlin NW 7.

(Aus dem Kaiserin-Auguste-Viktoria-Haus, Reichsanstalt zur Bekämpfung der Säuglings- und Kleinkindersterblichkeit, Berlin-Charlottenburg [Direktor: Prof. Dr. *G. Bessau*].)

Der Einfluß der antirachitischen Therapie auf das Elektrokardiogramm des Kindes.

Von WOLFGANG UHSE.

Die vor ungefähr 7 Jahren von *Windaus, Heß* und *Webster*[1]) gleichzeitig gemachte Entdeckung, daß bestrahltes Ergosterin den wesentlichsten Faktor in der antirachitischen Therapie und Prophylaxe darstelle, ließ in den folgenden Jahren eine sehr große Zahl von Arbeiten erscheinen. Diese zum großen Teil experimentellen Arbeiten versuchten, indem sie an die bereits eingehender erforschte Wirkungsweise des Cholesterins anknüpften, die Frage einer möglichen Toxizität des neuen antirachitischen Schutzstoffes zu beantworten.

Bevor ich darauf eingehe, möchte ich hervorheben, daß über den günstigen Einfluß des bestrahlten Ergosterins oder des Vigantols, wie das Bestrahlungsprodukt bald genannt wurde, auf die Rachitis nahezu völlige Übereinstimmung herrscht. Allerdings gibt es seltene Fälle, die sich auch dieser Therapie gegenüber refraktär verhalten. Jedoch nicht allein rachitisheilende Wirkung hat das Vigantol, sondern von chirurgischer Seite z. B. wird auch über die gute Kallusbildung unter seiner Medikation berichtet. Es gibt fast kein Fachgebiet der Medizin, das nicht von Erfolgen durch Vigantoldarreichung zu melden weiß.

Demgegenüber steht aber eine Reihe von Untersuchungsergebnissen, die unter Anerkennung der eben erwähnten günstigen therapeutischen Tatsachen den gleichzeitigen toxischen Einfluß des bestrahlten Ergosterins hervorheben. Diese Seite des Problems zu beleuchten, ist der Zweck meiner Arbeit.

In der Behandlung der Rachitis nahm bis zur Entdeckung der Wirkungsweise des ultravioletten Lichtes [*Huldschinski*[2])] der Lebertran fast eine Monopolstellung ein. Über seine schädliche Wirkung war bis vor einem Jahrzehnt der Wissenschaft nichts bekannt. 1922 und 1924 konnten zum ersten Male *Mouri-*

quand und *Michel*[3]) berichten, daß Lebertran unter gewissen Umständen auf Meerschweinchen schädlich wirken kann. Nach Lebertranverfütterung an Ratten fand 1925 *Suzuki*[4]) Fettdegenerationen im Myokard. *Takahashi* und *Nakamiya*[5]) gelang im gleichen Jahre die Isolierung des Biosterins aus dem Lebertran. Größere Mengen dieser sehr aktiven und A-vitaminreichen Substanz führten zum Tode der Versuchstiere, wobei sich unter anderem besonders Fettdegenerationen in der Leber zeigten. Die Forscher hielten das Biosterin für das schädigende Moment des Lebertrans.

1925 und 1926 veröffentlichte *E. Agduhr*[6]) Untersuchungen über die chronische Einwirkung von Lebertran auf weiße Mäuse, denen in der Nahrung 0,1 g Lebertran pro die zugefüttert wurde. Die Sektion ergab: Pigmentatrophie, einfache Atrophie, vakuoläre oder hyaline Degeneration der Herzmuskelzellen, kleine Blutungen im Myokard, Bindegewebsumwandlung des Myokards, Thrombenbildungen, Erweiterung der Ventrikelhöhlen und Verdünnung der Herzwände.

Den Überblick über die nach Entdeckung des bestrahlten Ergosterins mitgeteilten sehr zahlreichen Untersuchungsergebnisse seiner toxischen Wirkung erleichtert eine Unterteilung in die einzelnen Jahre.

1927. Im Juli dieses Jahres berichtete *Pfannenstiel*[7]) über den Tod von Kaninchen unter dem Bilde schwerster Kachexie nach peroraler Zufuhr größerer Dosen Vigantol. Auf das Auftreten einer Hypervitaminose infolge Überdosierung bestrahlten Ergosterins wies er bereits damals hin.

1928. Die Erörterung der Hypervitaminose D setzten *Kreitmair* und *Moll*[8] fort. Sie fanden nach Verfütterung sehr großer Mengen Cholesterin — Ergosterin war als eine dem Cholesterin stets anhaftende Verunreinigung erkannt — nach vorangehender lipoider Degeneration der Gewebszellen eine Cholesterinsklerose, die erst nach 5—6monatiger Fütterung auftrat. Die Ergosterinsklerose brauchte 2—3 Monate zu ihrer Entwicklung. Die Vigantolsklerose verlief nach dem Bericht der Forscher in 8—14 Tagen, ohne daß ihr anscheinend eine lipoide Entartung voranging. Reiche Ablagerung von Kalk besonders an und in der Gefäßwand und der Herzmuskulatur waren an Katzen und Kaninchen die Hauptveränderungen. Ein wichtiges Ergebnis dieser Untersuchungen war die Tatsache, daß die kleinste toxische und tödliche Dosis nahe beieinander liegen. Nach Verfütterung ultraviolett-bestrahlter Milch an weiße Mäuse und Meer-

schweine sahen *Reyher* und *Walkhoff*[9]) oft schollige Degeneration der Herzmuskelfasern mit Neigung zur Kalkinkrustation. In Verfolgung seiner Tierexperimente konnte *Pfannenstiel*[10]) bereits nach 2 Tropfen Vigantol täglich an Kaninchen Zeichen der Hypervitaminose hervorrufen.

Der anerkannt günstige Einfluß der künstlichen Höhensonnenbestrahlungen auf die Tuberkulose veranlaßte *Bamberger* und *Spranger*[11]) zu dem Versuch, tuberkulöse Kinder mit dem Bestrahlungsprodukt des Ergosterins, dem Vigantol, zu behandeln. In einem Vorversuch prüften sie zunächst den Einfluß des Vigantols auf 40 mit minimalen Dosen von Tuberkulosebazillen infizierte Meerschweinchen. Diese Tiere erhielten 3 Monate lang die sehr hohe Dosis von 12 mg aktiviertem Ergosterin pro Kilogramm Körpergewicht, zu einer Zeit, in der rachitische Säuglinge mit der damals üblichen Menge von 1,0—1,4 mg pro Kilogramm behandelt wurden. Irgendwelche Schädigungen konnten die genannten Autoren an den Tieren nach Abschluß der Behandlung nicht feststellen. Auf Grund dieser Befunde wurden den tuberkulösen Kindern Ergosterin- bzw. Vigantolmengen zugeführt, die um 25% und einmal um 80% die üblichen Dosen überragten. Von den insgesamt 11 behandelten Kindern kam es bei 10 zu Nierenschädigungen (im Urin Zylinder, Leukozyten, in einem Falle auch Erythrozyten und Eiweiß bis zu 1‰). Wichtig in diesem Zusammenhang ist die Tatsache, daß die Schädigungen unabhängig von der Menge des gesamten Vigantols, von der Dauer der Medikation und vom Alter des behandelten Kinders auftraten. Bei nicht tuberkulösen Rachitikern sahen auch diese Autoren nach Vigantol stets einen Heilerfolg und nie eine Schädigung.

Reyher[12]) betonte, daß die Behandlung mit bestrahltem Ergosterin auch in den kleinsten Dosen toxische Wirkung entfalten kann. Es kommt zu Verkalkungsherden im Nierengewebe, am Gefäßsystem und Herzen. Dieser Effekt der Kalkablagerung ist wohl auch beim Kinde ein pathologischer, meint *Reyher*.

Heß und *Lewis*[13]) bezeichneten die Hyperkalkämie als den Ausdruck einer echten Hypervitaminose. Bei nicht rachitischen, prophylaktisch behandelten Säuglingen kommt es mit 0,5 bis 5,0 mg bestrahlten Ergosterins täglich schon in 50—80, oft in 7—10 Tagen ausnahmslos zu dieser Kalkstoffwechselstörung. Daß auch der Lebertran zu Herzschädigungen führt, behauptete *Malmberg*[14]). Er fand bei den Sektionen zweier menschlichen Frühgeburten, die längere Zeit Lebertran in hohen Dosen — 5

und 20 ccm pro die — erhalten hatten, Herzmuskeldegeneration und Bindegewebshyperplasie.

1929. *M. Schmidtmann*[15]) versuchte durch tierexperimentelle Forschung die Frage zu lösen, ob es eine unschädliche Vigantoldosis gibt. Ein Kaninchen, das 3 Tage lang täglich 5 Tropfen einer 1%igen Vigantollösung erhielt, starb spontan ungefähr 5½ Monate später. Bei der Sektion dieses Tieres fanden sich Kalkablagerungen in allen Organen, vor allem im interstitiellen Gewebe des Herzens, dicht bei den Gefäßen. Nach Verfütterung von 1 Tropfen der 0,2%igen Vigantollösung an Katzen kam es zu einer trüben, fleckigen Quellung des Herzmuskels, kleinen Nekrosen der Muskulatur und diffusen interstitiellen oder knötchenförmigen Zellinfiltraten. Bei diesen Versuchen ergab sich auch, daß Infekte die schädigende Wirkung des Vigantols erhöhen, und daß eine einmalig gesetzte Vigantolschädigung nicht rückbildungsfähig ist, sondern sich zwangsläufig weiter entwickelt.

Berberich[16]) fand nach 10—14tägiger Verfütterung von 15 Tropfen Vigantol täglich an Katzen bei der Obduktion ausgedehnte Kalkeinlagerungen in allen großen Gefäßen, Nieren, Milz, Kehlkopf- und Trachealknorpel. *v. Brand* und *Holtz*[17]) sahen im Tierexperiment nach Vitamin-D-Überdosierung einen fortlaufenden Verkalkungsprozeß in den verschiedenen Organen mit großer individueller Unterschiedlichkeit infolge verschiedener Empfänglichkeit. In der Mehrzahl der Fälle waren am Herzen nur die Koronararterien verändert, bei besonderer Empfänglichkeit aber auch der Herzmuskel selbst. Im Gegensatz zu *Schmidtmann* hielten diese Autoren jedoch eine wesentliche Rückbildung sogar schwerer Organverkalkungen für sicher.

Herdförmige Auflockerungen und Aufhellungen mit bläschenförmigen Zellen in der Media, bei größeren Dosen auch Kalkeinlagerungen in Aorta und Nierengefäßen, fanden *R. Hückel* und *H. Wenzel*[18])[19]) bei Kaninchen. Zu Verkalkungen kann es nach diesen Forschern auch ohne vorhergehende Zellzerstörung kommen.

In mehreren, zum Teil gemeinsamen Arbeiten stellten *W. Heubner* und *Fr. Holtz*[20]) die ausgesprochene arteriotoxische Wirkung des Radiostols und den Parallelismus zwischen toxischer und therapeutischer Wirkung fest. Die Sektion eines 5½ Monate alten, nicht rachitischen schweren Dystrophikers, der von der 10. Woche an täglich 6 Tropfen Vigantol erhielt, ergab schwere Verkalkungen der Kanälchen und des Zwischengewebes in der Niere, berichtet *Putschar*[21]).

C. R. H. Rabl[22]), der in seinen Versuchen an weiße Mäuse 5%iges Vigantol verfütterte, konnte trotz 100facher Überdosierung niemals schwere Organdegenerationen feststellen, fand jedoch stellenweise Verkalkungen der Kranzgefäße und ihrer Verzweigungen. *Scheunert* und *Schieblich*[23]) bestätigten den schon früher erkannten Parallelismus zwischen antirachitischer und toxischer Wirkung der drei Präparate Radiostol, Präformin und Vigantol. Daß es oft ohne irgendwelche erkennbaren Zeichen vorhergehender degenerativer Veränderungen zu Verkalkungen in der Herzmuskulatur von Ratten nach Vigantolzufuhr kommen kann, konnte *H. Seyler*[24]) zeigen. Schon nach 11 mg Substanz bestrahlten Ergosterins fand *H. Wenzel*[25]) an Kaninchen mikroskopische Veränderungen. Das Myokard zeigte nicht immer deutlich erkennbare Fasern, ihre Zeichnung war trüb und verwaschen.

Eine ausführliche tierexperimentelle Arbeit von *C. H. Herlitz, J. Jundell* und *F. Wahlgreen*[26]) befaßt sich mit den Einflüssen der antirachitischen Mittel auf das Herz. Auf Grund ihrer sehr exakten Fütterungsversuche an weißen Mäusen, die eine Grundkost mit verschiedenen Zusätzen wie Lebertran, Vigantol usw. erhielten, kommen die Autoren zu dem Schluß, daß die toxische Wirkung im Lebertran bzw. Vigantol untrennbar mit der antirachitischen verknüpft ist. Mikroskopisch fanden sich regressive Veränderungen im Herzen und in den Gefäßwänden sowie kleinere Leukozyteninfiltrate.

Den Gedanken zu prüfen, ob die so oft festgestellten mehr oder minder eingreifenden Veränderungen des Herzmuskels infolge antirachitischer Therapie ihren Ausdruck im Elektrokardiogramm fänden, setzten *Erik Agduhr* und *Nils Stenström*[27]) in die Tat um. Der erste Teil der Arbeit befaßt sich mit den Erscheinungen des Elektrokardiogrammes der weißen Mäuse unter dem Einfluß der Lebertranbehandlung. Besonders häufig konnte eine Aufsplitterung der letzten Phase des Ventrikelkomplexes, d. h. der von R abwärts ziehenden Kurve beobachtet werden. Diese Abweichung trat 14 Tage nach Beginn der Lebertranbehandlung auf und schien die Fähigkeit der Rückbildung zu besitzen.

1930. Im weiteren Verlauf der Arbeit besprechen *Agduhr* und *Stenström*[27]) die elektrokardiographischen Ergebnisse, die sie an mit Lebertran behandelten weißen Mäusen, Kaninchen und Hunden gewannen. Wichtig ist dabei die Tatsache, daß auch nach mehr als einem halben Jahre nach Abschluß der Lebertrandarreichung funktionelle Veränderungen des Herzens zu-

rückblieben, die allerdings, wie die Forscher angeben, im Begriff waren zu verschwinden. Wenn man von der individuellen verschiedenen Empfindlichkeit der Tierarten gegen Lebertran absieht, so sind die gefundenen elektrokardiographischen Veränderungen die gleichen: Verlängerung der a-v-Überleitungszeit und der QRS-Zeit, T-Zacken-Richtung in manchen Fällen umgekehrt. Die anatomischen Befunde entsprachen meist denen, die von anderen Autoren auch schon früher beschrieben wurden: vakuoläre, hyaline Degeneration in den Purkinjeschen Fasern, hyaline, fettige Degeneration des Myokards, Kalkeinlagerungen.

Starke Kalkeinlagerungen, besonders in den Nieren, im Herzen und in den Arterien, fand auch *Rafael Vara-Lopez*[28]) nach Vigantolfütterung weißer Mäuse. *Varela, Collazo, Moreau* und *Rubino*[29]) konnten Ratten und Kaninchen durch tägliche Zufuhr von 3—5 mg bestrahlten Ergosterins in 20—30 Tagen töten. Die großen Arterien waren von einem akuten arteriosklerotischen Prozeß befallen mit ausgesprochener Neigung zur Verkalkung. Auch *Degkwitz*[30]) sprach von dem Vigantol als einem sklerotischen Gift und stimmt mit früheren Untersuchern (z. B. *Schmidtmann*) darin überein, daß ein einmalig gesetzter Vigantolschaden nicht reparierbar sei. *Händel* und *Malet*[31]) sahen nach Verfütterung von bestrahltem Ergosterin an Meerschweinchen und Kaninchen Kachexie mit Steigerung des Blutserumcholesterins und Fett-Lipoidinfiltration der Organe, unter anderem des Herzmuskels. An drei sicher nicht tuberkulösen rachitischen Kindern beobachtete *J. Clausner-Cronheim*[32]) nach Vigantol vorübergehende Nierenschädigung, die sie im Sinne einer Hypervitaminose deutete. *M. Schmidtmann*[33]) betonte nochmals, daß die kleinsten täglichen Vigantoldosen noch lange Zeit nach Aussetzen des Präparates den Tod des Versuchstieres herbeiführen können.

1931. Bei Verfütterung von Vitasterin, das in dem Vigantol enthalten ist, sah *H. Tammann*[34]) Nekrosen besonders in den Nebennieren, Verkalkungen in der Aorta und am Herzen. Diese Veränderungen blieben bei Gallenfisteln oder Choledochusligatur aus. *R. Nicolle*[35]) fand nach mittleren Dosen bestrahlten Ergosterins Verkalkungen an der Aortenmedia und bei hohen Dosen Tod der Versuchstiere unter Kachexie. Er kam zu dem Schluß, die toxische Dosis der Vitamin-D-Präparate entspräche ihrem therapeutischen Wert und sei namentlich bei Kaninchen individuell sehr verschieden. Nach einmaliger hoher Vigantoldosis erzielte *E. Laas*[36]) im Tierexperiment Mediaverkalkungen und Organverkalkungen, für deren einen Teil vorhergehende Ge-

websschädigungen nachzuweisen waren, für deren anderen nicht auszuschließen. *György* und *Popovicin*[37]) stellten fest, daß antirachitisch stark wirksame bestrahlte Ergosterinpräparate auch stets gleichzeitig toxisch wirksam sind. Auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen kamen *Collazo*, *Rubino* und *Varela*[38]) zu dem Ergebnis, daß die D-Hypervitaminose ausgezeichnet ist durch Entwässerung der Gewebe, Verlust des Fettes, Zurückbleiben im Wachstum, Dystrophie der Knochen und Hypothermie. Histologisch fanden sich unter anderem Veränderungen in den Arterienwänden.

In der Fortsetzung ihrer Arbeit berichteten *Herlitz*, *Jundell* und *Wahlgreen*[39]) zusammen mit *Stenström*[39]) über das Elektrokardiogramm weißer Mäuse und Kaninchen, die mit Vigantol behandelt wurden. Die elektrokardiographischen Veränderungen waren von den oben erwähnten nach Lebertranverfütterung aufgetretenen grundsätzlich nicht verschieden. Auch *Erik Agduhr* und *Nils Stenström*[40]) stellten weitere elektrokardiographische Untersuchungen an Schweinen und Kälbern, die Lebertran erhielten, an.

1932. J. Jundell und *N. Stenström*[41]) beschäftigten sich mit den Erscheinungen des Elektrokardiogrammes von Neugeborenen und Säuglingen und im besonderen mit dem Einfluß der Infektionskrankheiten und der antirachitischen Therapie auf das Elektrokardiogramm. Die Feststellung *Agduhrs*, daß die Zellen des Leitungsgewebes bei alten Tieren einen größeren Querschnitt haben als bei jungen, konnten diese Autoren bestätigen. Diese Tatsache ist für die Deutung des Elektrokardiogrammes bei Kindern gegenüber Erwachsenen von grundsätzlicher Bedeutung. Die Zellen des leitenden Gewebes nehmen an Größe und im Querschnitt während des Herzwachstums zu, so daß der Kontraktionsimpuls schneller arbeitet. So entsteht ein Ausgleich, ohne daß das Herz langsamer arbeitet, wenn es größer wird.

Infektionen wie Grippe, Erysipel und auch schwerer Ikterus neonatorum vermindern das Leitungsvermögen. Aber die Verlängerungen in den einzelnen Abschnitten des Elektrokardiogrammes, die durch Intoxikationen entstanden sind, bilden sich meist nach Abklingen der Infekte zurück. Die Autoren betonten, daß solche herzschädigenden Infekte ohne klinische Zeichen einer Herzschädigung aufgetreten sein können. Die Ursache dieser Elektrokardiogramm-Veränderungen liegt vermutlich in Zerstörung einiger Zellen in dem peripheren Teil der Purkinjeschen Fasern, wodurch der Querschnitt des Leitungsgewebes lokal reduziert wird.

Über die Erfahrungen, die diese Autoren an mit Lebertran oder Vigantol behandelten Kindern gewannen, läßt sich zusammenfassend sagen: Die Elektrokardiogramm-Veränderungen nach Lebertran- oder Vigantoldarreichung unterscheiden sich grundsätzlich nicht, wie schon im Tierexperiment nachgewiesen war. Es handelt sich um geringe Verlängerungen der QRS-Zeit zusammen mit kleinen Veränderungen des Ventrikelkomplexes, besonders hinsichtlich der Form und Höhe der T-Zacke. Im Vergleich mit den Kontrollkurven sind die Abweichungen im Kurvenbild der behandelten und unbehandelten Kinder deutlich und treten innerhalb 4—8 Wochen auf. Verfasser betonten abschließend, daß im Verlauf der Behandlungszeit ein wachsender Widerstand gegen den toxischen Faktor oder eine Gewöhnung bzw. eine Art Immunität aufträte.

In einer vor kurzem erschienenen Publikation von *A. Windaus* und *A. Lüttringhaus*[42]), in der über die Reindarstellung des kristallinischen Vitamins D_2 berichtet wird, stellen die Verfasser fest, daß es kein ungiftiges antirachitisches Vitamin gibt. 0,075 mg ist die toxische Grenzdosis für die Maus.

Bevor ich auf meine eigenen Untersuchungen eingehe, will ich kurz die tierexperimentellen und klinischen Befunde erwähnen, die in schroffem Gegensatze zu den bisher geschilderten stehen. Die eingangs berichteten günstigen Ergebnisse über die anerkannte rachitisheilende Wirkung des bestrahlten Ergosterins lasse ich nunmehr unberücksichtigt.

Auch bei länger dauernder Zufuhr von 1—3 mg bestrahlten Ergosterins täglich ließ sich keine Schädigung und keine Hyperkalkämie, das Zeichen der Hypervitaminose, bei Säuglingen nachweisen [*György*[43])]. Bei Einhaltung der therapeutischen Dosen traten nach Vitamin-D-Darreichung keine toxischen Symptome auf [*A. F. Heß, J. M. Lewis, Helen Riokin*[44]), *H. Simmonet* und *E. Tarnet*[45])]. Auch die bestrahlte Milch kann ebenso wie das richtig dosierte Vigantol keine hypervitaminotischen Schäden hervorrufen [Stöltzner[46])]. Selbst bei monatelanger Darreichung von Vigantol in Dosen bis 6 mg sind keine Schäden beobachtet worden [*Aschenheim*[47])]. Ratten, die bis 25mal das 500fache der Einzeldosis von Radiostol bzw. Vigantol erhalten hatten, ließen jede toxische Wirkung vermissen [*Schieblich*[48])]. Gleiche günstige Ergebnisse an wachsenden Ratten und Hunden nach Zufuhr übermäßig hoher Dosen bestrahlten Ergosterins, z. B. die Fütterung von Ratten mit einer 10000mal höheren Dosis als die minimale Heildosis beträgt, sind mehrfach beschrieben [*Cartland* und *Heyl*[49]), *Light, Miller* und *Frey*[50]), *Hoyle* und

Burchardt[51])]. Ein 3jähriges Kind, das mit einem Male eine halbe Flasche Vigantol, d. h. 5 ccm trank, zeigte keinerlei Zeichen einer Intoxikation [*Wulfsohn*[52])]. Ebenso fand sich bei der Sektion eines 1½jährigen Kindes, das in 2½ Monaten 100 mg Vigantol erhalten hatte, an Herz und Aorta keine Veränderung [*K. Strauß*[53])].

Eigene Untersuchungen.

Veranlaßt durch die Forschungen der mehrfach erwähnten schwedischen Autoren *E. Agduhr*, *J. Jundell* und *N. Stenström* (l. c.) prüfte ich in der Zeit von September 1932 bis Mai 1933 den Einfluß der verschiedenen antirachitischen Mittel auf das Elektrokardiogramm des Kindes. Da mir eine große Zahl von kleinen Patienten zur Verfügung stand, konnte ich die gebräuchlichsten Antirachitika in meine elektrokardiographischen Untersuchungen einbeziehen; es sind Vigantolmilch (Vipro), Vigantollebertran, Vigantolöl, Vigantoldragées, reiner Lebertran und Höhensonnenbestrahlung.

Über die Technik der Elektrokardiogrammaufnahme habe ich folgendes zu sagen: Ich benutzte den Elektrokardiographen der Firma Huth, der bekanntlich mit einem Saitengalvanometer größter Empfindlichkeit ausgerüstet ist. Die Aufnahmen erfolgten, während der Säugling auf dem Schoß der Mutter saß, in Ableitung I, die mir als die zweckmäßigste erschien. Die von amerikanischen Autoren kürzlich angegebenen Schwierigkeiten der elektrokardiographischen Untersuchung des Säuglings kann ich nicht bestätigen. Es gelingt mir in allen Fällen mit einiger Geduld und einigem Zeitaufwand technisch einwandfreie Elektrokardiogramme zu erzielen, ohne den Patienten durch Narkotika oder Zwang zur Ruhe zu bringen. Als Ableitungselektroden verwandte ich Neusilbermanschetten, die ich, um den Patienten nicht zu erschrecken, mit körperwarmer, gesättigter Kochsalzlösung tränkte. Die Eichungsausschläge des Elektrokardiographen stellte ich vor jeder Aufnahme auf die gleiche Höhe ein. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle fertigte ich mehrere Elektrokardiogramme an, um Irrtümer bei der Deutung der Kurven auszuschließen.

Erste Gruppe.

Diese Gruppe umfaßt 21 Kinder, die in der Zeit vom 1. Februar bis 31. März 1932 täglich ½ l Vipromilch erhielten. Es handelt sich um das Vigantolmilchpulver, über dessen günstigen Einfluß auf die Rachitis *W. Catel*[54]) berichtete. In einem ½ l dieser Milch sind zirka 3 Tropfen standardisiertes Vigantolöl enthalten. Die rachitisheilende Wirkung dieses Präparates kann ich

auf Grund der erhobenen Befunde bestätigen. Unter den 21 so behandelten Kindern fand ich kein Versagen dieser Therapie.

Von diesen 21 Kindern, die Vigantolmilch erhielten, zeigen 17 am Elektrokardiogramm Abweichungen vom normalen Verlauf. Die Veränderungen betreffen im wesentlichen die Finalschwankung; oft treten gleichzeitig Verdopplungen der P-Zacken auf, die jedoch bei Wiederholung der Aufnahmen meist nicht mehr nachweisbar sind. Registrierungen des Herzaktionsstromes wurden bei diesen Kindern vor Darreichung der Vigantolmilch nicht vorgenommen. Der Vergleich mit zahlreichen normalen Elektrokardiogrammen desselben Lebensalters und denen der weiter unten erwähnten Gruppe erlaubt mir eine ausreichende Beurteilung. Unter Berücksichtigung aller Infektionskrankheiten sind von den 21 Kindern 6 (Nr. 7, 8, 9, 17, 20, 21) völlig infektfrei geblieben bis zur Aufnahme der Elektrokardiogramme. Von diesen 6 Kindern zeigen 5 (Nr. 7, 8, 9, 17, 20) Veränderungen an der Finalschwankung. Das Elektrokardiogramm des Kindes Nr. 21 ist nicht beeinflußt. Dieses Kind, dem die Vigantolmilch prophylaktisch verordnet war, erhielt sie nur 3 Wochen lang, weil es wegen seiner Dystrophie in klinische Behandlung kam. Soweit bisher bekannt, setzen Masern leichten Verlaufs, Varizellen, leichte Bronchitiden und leichte grippale Infekte nicht solche Herzschädigungen, als daß sie im Elektrokardiogramm ihren Ausdruck finden. Unter dieser Voraussetzung kommen zu den erwähnten 6 völlig infektfreien Kindern noch 6 weitere Kinder (Nr. 4, 11, 14, 16, 18, 19). Insgesamt sind es nunmehr 12 Kinder, die kein ätiologisches Moment für einen regelwidrigen Ablauf des Elektrokardiogrammes darbieten. Daß an allen 21 untersuchten Kindern mit den üblichen klinischen Methoden kein pathologischer Befund am Kreislauf erhoben werden konnte, brauche ich wohl nicht zu betonen.

Bei diesen 12 Kindern war die Finalschwankung in 10 Fällen verändert. 2 Elektrokardiogramme zeigten normalen Verlauf, darunter das des Kindes Nr. 21, das nur 3 Wochen lang Vigantolmilch prophylaktisch erhalten hatte. Die übrigen 9 Kinder dieser Gruppe hatten vor der Elektrokardiogrammaufnahme mehr oder minder eingreifende Infektionskrankheiten, wie Keuchhusten und heftige Bronchitiden, durchgemacht. 7 von ihnen zeigten in dem Kurvenbild Veränderungen in dem oben erwähnten Sinne.

Die Kinder Nr. 8, 9, 14 zeigen die auffälligsten Abweichungen vom normalen Kurvenverlauf. Diese Kinder haben keine eventuell herzschädigenden Infektionen durchgemacht. Auf

elektrokardiographische Einzelheiten und theoretische Erwägungen komme ich am Schluß der Arbeit im Zusammenhang zu sprechen.

Zweite Gruppe.

Diese Gruppe umfaßt 16 Kinder, die Vigantol als Öl oder Dragées erhielten. Es handelt sich um eine Anzahl Kinder, die zu verschiedenen Zeiten die verschiedensten Mengen Vigantol bekamen. Soweit die äußeren Umstände es erlaubten, machte ich meine elektrokardiographischen Aufnahmen vor Beginn der Behandlung und dann fortlaufend in gewissen Abständen.

Unter diesen 16 Kindern, die während des Winters 1932/33 oder früher Vigantol in irgendeiner Form, meist als Öl, erhalten hatten, zeigt eins ein Elektrokardiogramm, das völlig frei von Veränderungen ist. Bei den übrigen zeigt das Elektrokardiogramm Abweichungen vom regelrechten Kurvenbild, und zwar vorwiegend im Verlauf der Finalschwankung. Aufnahmen des Herzaktionsstromes vor dem Beginn der Vigantoldarreichung machten die aufgetretenen pathologischen Erscheinungen besonders deutlich und ihren Zusammenhang mit der Vigantolzufuhr beweiskräftig. Über den Zusammenhang der Stärke der elektrokardiographischen Veränderungen einesteils mit dem gleichzeitigen Bestehen einer floriden, behandlungsbedürftigen Rachitis, anderenteils mit der Gesamtmenge des verabfolgten Vigantols werde ich in einem Überblick, der alle gewonnenen Ergebnisse umfaßt, sprechen.

Dritte Gruppe.

In dieser Gruppe berichte ich über 20 Kinder, die mit Vigantollebertran behandelt wurden. Jedes dieser Kinder erhielt täglich $2 \times \frac{1}{2}$ Teelöffel Vigantollebertran 6 Wochen lang. Auch hier fertigte ich stets vor Beginn der Behandlung ein Elektrokardiogramm an.

Diese Kinder wurden fortlaufend, soweit es möglich war, in regelmäßigen Abständen, während und nach der Vigantollebertran-Medikation auf elektrokardiographische Veränderungen hin untersucht. Bei 15 Kindern traten Abweichungen im Verlauf der Finalschwankung auf, 5 blieben in ihrem Elektrokardiogramm unbeeinflußt.

7 von den 15 Kindern erkrankten während oder nach Abschluß der Behandlung an einer Bronchitis oder einem Keuchhusten; 8 machten keine Infektionskrankheiten durch, die einen Einfluß auf das Elektrokardiogramm auszuüben imstande sind.

Unter den 5 Kindern, die unveränderte Kurvenbilder zeigen, befindet sich eins, das nur 2 Tage lang Vigantollebertran erhielt.

In der Anamnese dieses Kindes konnte ich einen Keuchhusten feststellen.

Vierte Gruppe.

Über den Einfluß des reinen Lebertrans auf das Elektrokardiogramm kann ich auf Grund der Befunde an 8 Kindern berichten.

1. Eberhard K., geb. 31. 8. 1929. Gute Entwicklung. Keine Infekte. Oktober-März 1929/30, 1930/31, 1931/32, 1932/33 täglich 2mal 1 Kinderlöffel Lebertran als Roburans.

Elektrokardiogramm: 16. 1. 1933. 3 Jahre 4½ Monate. Wohlbefinden. Der Ablauf des S-T-Intervalles ist nicht gleichmäßig, sondern mit kleinen Verdickungen durchsetzt.

2. Helga K., geb. 21. 8. 1926. Gute Entwicklung. Keine Infekte. Oktober-März 1927/28, 1928/29, 1929/30, 1930/31, 1931/32, 1932/33, wie der Bruder Nr. 1, täglich 2mal 1 Kinderlöffel Lebertran.

Elektrokardiogramm: 16. 1. 1933. 6 Jahre 5 Monate. Wohlbefinden. Ablauf des S-T-Intervalles zeigt deutliche Verzögerung.

3. Kurt B., geb. 25. 9. 1929. Gute Entwicklung. Keine Infekte. Seit dem 7. Lebensmonat von September bis April in jedem Jahr täglich 2 Kinderlöffel Lebertran.

Elektrokardiogramm: 3. 12. 1932. 3 Jahre 2 Monate. Wohlbefinden. Ganz geringe Verzögerung im Ablauf des S-T-Intervalles.

4. Wolfgang M., geb. 3. 6. 1928. Gute Entwicklung. Juni 1931 Keuchhusten. Oft leichte Erkältungen. 3 Winter hindurch täglich 1 Teelöffel Lebertran.

Elektrokardiogramm: 5. 4. 1933. 3 Jahre 2 Monate. Wohlbefinden. Kein pathologischer Befund.

5. Eberhard Ch., geb. 11. 5. 1927. Zunächst leidliche Entwicklung. Fast in jedem Jahre Bronchitis. Mai 1929 Otitis media. Oktober 1931 Keuchhusten. Von September 1932 bis März 1933 täglich 1 Eßlöffel Lebertran.

Elektrokardiogramm: 25. 3. 1933. 5 Jahre 10½ Monate. Wohlbefinden. Ausgesprochene Verzögerung im unteren Abschnitt des S-T-Intervalles.

6. Dietrich Ch., geb. 10. 6. 1925. Gute Entwicklung. Mai 1926 leichte Bronchitis. Juli 1931 Scharlach. Februar 1933 wiederum Scharlach (?). Vom September 1932 bis März 1933 täglich 1 Eßlöffel Lebertran.

Elektrokardiogramm: 25. 3. 1933. 7 Jahre 9½ Monate. Wohlbefinden. Hohe Finalschwankung. Deutliche Verzögerung im Ablauf des S-T-Intervalles.

7. Manfred M., geb. 11. 5. 1925. Gute Entwicklung. Im Herbst 1932 Otitis media. Von Oktober 1932 bis Februar 1933 täglich 3mal 1 Kinderlöffel Lebertran.

Elektrokardiogramm: 5. 5. 1933. 8 Jahre. Wohlbefinden. Verzögerung im T-Zacken-Gipfel.

8. Klaus R., geb. 3. 5. 1929. Gute Entwicklung. Keine Infekte. Seit der Geburt täglich 2mal 1 Teelöffel Lebertran, zirka 4 Jahre lang.

Elektrokardiogramm: 12. 5. 1933. 4 Jahre. Wohlbefinden. Sehr deutliche Verzögerung im Ablauf des S-T-Intervalles.

Von diesen 8 Kindern zeigen 7 im Elektrokardiogramm Veränderungen an der Finalschwankung, die sich von denen nach Vigantol, Vigantollebertran oder Vigantolmilch aufgetretenen grundsätzlich nicht unterscheiden. Hervorheben will ich, daß

das Kind Nr. 4 in seinem Elektrokardiogramm keine Besonderheiten aufweist. In der Anamnese sind häufige Erkältungen und Keuchhusten festgestellt.

Fünfte Gruppe.

In dieser fünften und letzten Gruppe fasse ich 17 Kinder zusammen, die prophylaktisch oder therapeutisch Höhensonnenbestrahlungen erhielten. Die Elektrokardiogramme dieser 17 Kinder zeigten nach Abschluß der Bestrahlung keine Veränderungen.

Zusammenfassung.

Die Gesamtzahl der von mir untersuchten Kinder beträgt 82. Geprüft habe ich den Einfluß der verschiedenen Antirachitika, wie der Vigantolmilch (Gruppe I, 21 Kinder), des Vigantols (Gruppe II, 16 Kinder), des Vigantollebertrans (Gruppe III, 20 Kinder), des reinen Lebertrans (Gruppe IV, 8 Kinder) und endlich der Höhensonnenbestrahlungen (Gruppe V, 17 Kinder) auf das Elektrokardiogramm.

Die Aktivierung des im menschlichen Organismus vorhandenen inaktiven Ergosterins durch Ultraviolettbestrahlungen übt, wie zu erwarten ist, keinen Einfluß auf den Ablauf des Herzaktionsstromes aus.

Im Gegensatz hierzu ruft das in Form der oben erwähnten vier Präparate peroral zugeführte bestrahlte Ergosterin Veränderungen am Elektrokardiogramm hervor. Diese Veränderungen betreffen, wenn ich die gewonnenen Ergebnisse in ihrer Gesamtheit überblicke, fast ausschließlich die Finalschwankung, d. h. den bei der Zacke S beginnenden und nach der Zacke T endenden Teil des Elektrokardiogrammes. Das vorherrschende Zeichen einer Einwirkung von bestrahltem Ergosterin oder reinem Vitamin D_2 ist die Verzögerung im Ablauf des S-T-Intervalles. Sie kann sich äußern in einer Abrundung und Verdickung der normalerweise spitz verlaufenden S-Zacke. Das S-T-Intervall kann im ganzen verdickt sein, oder es können in seinem Verlaufe einzelne Knoten oder Einknickungen sichtbar sein. Ferner kommt es häufig unter dem Einfluß des Vigantols zu einer Verbreiterung oder sogar Splitterung des T-Zackengipfels; auch das ist im Sinne eines verzögerten Ablaufes des Herzaktionsstromes zu deuten.

Die Einwirkung des als Vigantolmilch, Vigantol, Vigantollebertran und reiner Lebertran zugeführten bestrahlten Ergosterins untersuchte ich an 65 Kindern. Die Elektrokardiogramme von 53 dieser 65 Kinder zeigen Veränderungen in dem Sinne, wie ich eben ausführlich beschrieb. Die Art der Ab-

weichungen vom normalen Kurvenverlauf nach Anwendung eines jeden der vier geprüften Präparate ist grundsätzlich die gleiche. Die Gleichsinnigkeit der auftretenden Veränderungen erlaubt es mir, auch die Kurvenbilder der Gruppe I zu beurteilen, von denen keine Aufnahmen vor Verabfolgung der Vigantolmilch vorliegen.

Besteht ein Zusammenhang zwischen der Gesamtmenge des zugeführten bestrahlten Ergosterins und der Intensität der pathologischen Erscheinungen am Elektrokardiogramm? Die Beantwortung dieser Frage ist von großer Bedeutung. Denn bestünde ein Zusammenhang, wie er in der Fragestellung enthalten ist, so müßte es theoretisch möglich sein, eine Größendosis zu finden, die einen vollen Heilerfolg zeitigt, jedoch eine Veränderung am Elektrokardiogramm nicht erkennen läßt. Bis in die jüngste Zeit wurde eine Einigung über die optimale Höhe der Einzeldosis und die Dauer ihrer Verabfolgung nicht erzielt.

Beeinflußt von den sehr zahlreichen tierexperimentellen Arbeiten über die schädigende, speziell sklerosierende Wirkung des bestrahlten Ergosterins auch in kleinen Mengen wird zur Zeit bei seiner Medikation die Einhaltung einer kaum noch zu unterschreitenden Menge empfohlen, die einen Heilerfolg verbürgt, ohne jedoch, wie man bisher annimmt, irgendeine Schädigung hervorzurufen. Auch in meinen Versuchen wandte ich diese minimale Dosis an; so verabfolgte ich einerseits in einem halben Liter Vigantolmilch 3 Tropfen standardisiertes Vigantolöl, andererseits $2 \times \frac{1}{2}$ Teelöffel Vigantollebertran oder 2×2 Tropfen Vigantol täglich.

Die von mir geschilderten Veränderungen an der Finalschwankung traten nach Darreichung dieser in ihrer therapeutisch günstigen Wirkung anerkannten Mengen bestrahlten Ergosterins auf. Damit ist die schon früher aufgestellte Behauptung, daß selbst die kleinste, therapeutisch oder prophylaktisch noch wirksame Einheit dieser Substanz einen merkbaren Einfluß auf den Organismus hat, erwiesen. Den endgültigen Nachweis dieses Einflusses ermöglichte erst das Elektrokardiogramm, das über den augenblicklichen Funktionszustand des Herzens so weitgehenden Aufschluß gibt. An dieser Stelle betone ich, daß diese nachgewiesene funktionelle Veränderung am Herzen ihr pathologisch-anatomisches Substrat oft vermissen lassen kann, wie es auch aus den kürzlich von *Doxiades* und *mir*[55]) veröffentlichten Untersuchungen hervorgeht. Nur in einem Fall ergab die anatomisch-histologische Untersuchung eines Kaninchenherzens nach Vigantolfütterung eine

allgemeine Lipoidosis des Myokards in staubartiger Verteilung.

Der Vergleich von Elektrokardiogrammen, die durch Vigantolzufuhr verändert wurden, mit solchen, die postinfektiöse Zackenabnormitäten aufweisen, verdeutlicht den nur graduellen Unterschied beider Kurvenabweichungen. So ähnelt z. B. das Elektrokardiogramm einer Scharlachmyokarditis, bei der unzweifelhaft myokarditische Herde nachweisbar sind, durchaus einem, das nach Vigantol Veränderungen zeigt. Damit ist die Möglichkeit des pathologisch-anatomischen Vorhandenseins einer Myokardschädigung durch bestrahltes Ergosterin gegeben. Infolge der Neuartigkeit der Fragestellung liegen bisher nur wenige und in diesem Sinne negative Ergebnisse vor.

Da die Behauptung aufgestellt wurde, jeder Infekt, wie Otitis media, Pertussis und Bronchitis sei in der Lage, die gleichen Veränderungen wie das bestrahlte Ergosterin am Elektrokardiogramm hervorzurufen, und gefordert wurde, die so erkrankten Kinder als ungeeignet für derartige Untersuchungen auszuschließen, habe ich die Kinder auch daraufhin besonders anamnestisch eingeteilt. Aus dieser Zusammenstellung ergibt sich, daß von 53 im elektrokardiographischen Sinne geschädigten Kindern 32 bis zum Beginn und während der Behandlung und Untersuchung von derartigen erwähnten Infekten völlig verschont blieben. Andererseits finden sich aber unter den Kindern, deren Elektrokardiogramme trotz der Vitamin-D-Zufuhr ihr normales Aussehen behielten, eine ganze Anzahl, die häufigen Infekten ausgesetzt waren.

Daß die Belastung des Herzens bei Pertussis oder gehäuften Bronchitiden sehr wohl imstande ist, das Elektrokardiogramm zu beeinflussen, ist bekannt. Hier muß ich erwähnen, daß die elektrokardiographischen Veränderungen nach derartigen Insulten, falls sie nicht allzu schwerer Natur waren, transitorische sind.

Im Gegensatz dazu stehen die Veränderungen des Elektrokardiogramms nach Vigantol. Diese sind, wie besonders aus den Ergebnissen der Gruppe I zu ersehen ist, auch noch 6—9 Monate nach der Vigantolmilchapplikation nachweisbar. Unter Berücksichtigung dieser Divergenz der Erscheinungen läßt sich also auch ein Elektrokardiogramm eines Kindes, das unter Vigantolzufuhr interkurrent eine Infektion durchmachte, nach der Möglichkeit einer Beeinflussung durch Vigantol unter Ausschluß der transitorischen Infektschädigung beurteilen.

Über das zeitliche Auftreten der ersten elektrokardiographi-

schen Veränderungen nach Ergosterinzufuhr läßt sich keine scharfe Begrenzung ziehen. Ungefähr 4—5 Wochen nach Beginn der Behandlung sind die ersten Abweichungen am Elektrokardiogramm feststellbar.

Wichtig ist die Tatsache, daß die an und für sich schon individuell außerordentlich unterschiedliche Empfindlichkeit gegen bestrahltes Ergosterin mit zunehmendem Alter abnimmt. Ich habe gefunden, daß der Säugling und das Kleinkind bis zum 2. Lebensjahre am ehesten und frühesten und nach sehr kleinen Dosen bestrahlten Ergosterins mit elektrokardiographischen Veränderungen reagieren. Viel später und seltener finden sich bei älteren Kindern oder gar Erwachsenen solche. Endlich sei noch auf die bekannte Tatsache, die auch ich bestätigen kann, hingewiesen, daß Rachitiker im Gegensatz zu Nichtrachitikern das Vigantol besser vertragen.

Abschließend danke ich dem Privatdozenten Dr. *L. Doxiades* für die weitgehende Unterstützung bei der Abfassung meiner Arbeit.

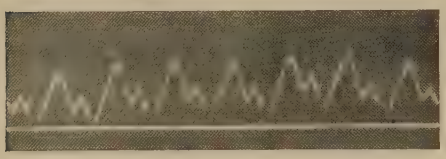

Abb. 1. Gruppe II, 5. 14 Tage nach Behandlung mit Vigantolöl.

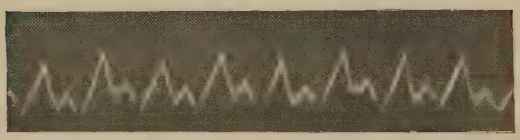

Abb. 2. Gruppe II, 5. 4 Wochen nach Beginn der Behandlung.

Abb. 3. Gruppe II, 6. Mai bis Juli 3 Flaschen Vigantolöl erhalten. Ekg. vom Oktob. 1932.

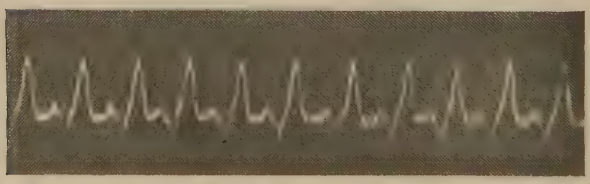

Abb. 4. Gruppe II, 11, Winter 1930, 1931, 1932 je 50 Vigantoldragées erhalten. Ekg. vom Januar 1933.

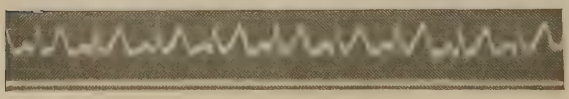

Abb. 5. Gruppe IV, 8 vgl. Textbemerkungen.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Heß* u. *Windaus*, Proc. of the Soc. f. exp. Biol. a. Med. Bd. 24. 310. 1927. — [2]) *Huldschinski*, D. m. W. 1919. S. 712. — [3]) *Mouriquand* et *Michel*, Compt. rend. Soc. Biol. 1922. S. 1170. — [4]) *Suzuki*, Journ. of the Chemic. Soc. of Japan. Bd. XLI. S. 405. — [5]) *Takahashi* u. *Nakamiya*, *Nawakami* u. *Kitasato*, Scient. Pap. of Just. Phys. and Chemic. Resurch. Tokio 1925. — [6]) *Agduhr, E.*, a) Svensk Veter.-Tidskr. S. 155. 1925; b) Acta Paed. Vol. VI. S. 165. 1926. — [7]) *Pfannenstiel*, Ref. Kl. W. 1927. Nr. 48. S. 2310. — [8]) *Kreitmair* u. *Moll*, M. m. W. S. 637—639. 1928. — [9]) *Reyher* u. *Walkhoff*, M. m. W. Nr. 25. S. 1071/72. 1928. — [10]) *Pfannenstiel*, M. m. W. Nr. 26. S. 1113/14. 1928. — [11]) *Bamberger* u. *Spranger*, D. m. W. Nr. 27. 1928. — [12]) *Reyher*, Ver. f. inn. Med. u. Kinderh. 5. 11. 1928. — [13]) *Heß* u. *Lewis*, Journ. Amer. med. Ass. 91. 783. 1928. — [14]) *Malmberg*, Act. Paed. VIII. H. 3. 1928. — [15]) *Schmidtmann, M.*, a) Virch. Arch. Bd. 275. S. 408/21. 1929; b) Kl. W. Nr. 45. 1929. — [16]) *Berberich*, Ärztl. Ver. Frankf. a. M. 3. 6. 1929. — [17]) *v. Brandt* u. *Holtz*, Hoppe Seylers Ztschr. Bd. 185. S. 217/33. — [18]) *Hückel, R.*, u. *Wenzel, H.*, Ztschr. f. Kreislaufforsch. 1929. Nr. 14. — [19]) *Dies.*, Arch. f. exp. Path. 141. H. 5/6. 1929. — [20]) *Heubner* u. *Holtz*, Kl. W. 1929. Nr. 9. 10. 31. — [21]) *Putschhar*, Ztschr. f. Kinderh. 48. H. 2/3. 1929. — [22]) *Rabl, C. R. H.*, D. m. W. 1929. Nr. 2. — [23]) *Scheunert* u. *Schieblich*, Kl. W. 1929. Nr. 21. — [24]) *Seyler, H.*, Krankheitsforsch. 1929. Bd. 7. S. 289. — [25]) *Wenzel, H.*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 145. S. 366/75. 1929. — [26]) *Herlitz, C. W.*, *Jundell* u. *Wahlgreen*, Act. Paed. Bd. 8. S. 443/88. 1929. — [27]) *Agduhr, E.*, u. *Stenström, N.*, Act. Paed. Bd. 8. S. 493/610. 1929; Act. Paed. Bd. 9. S. 229/391. 1930. — [28]) *Rafael-Vara-Lopez*, Kl. W. Nr. 23. S. 1072/73. 1930. — [29]) *Varela, Collazo, Moreau* u. *Rubino*, Virch. Arch. Bd. 274. H. 1. 1930. — [30]) *Degkwitz*, Fortschr. d. Ther. Nr. 14. S. 431/33. 1930. — [31]) *Haendel* u. *Malet*, Virch. Arch. Bd. 276. H. 1. 1930. — [32]) *I. Klausner-Cronheim*, D. m. W. Nr. 37. 1930. — [33]) *Schmidtmann, M.*, Virch. Arch. Bd. 275. 1930. — [34]) *Tammann, H.*, Mitteil. d. Grenzgeb. 42. H. 1. 1931. — [35]) *Nicolle, R.*, Ztschr. f. exper. Med. 70. H. 1/2. 1931. — [36]) *Laas, E.*, Virch. Arch. Bd. 278. H. 2. 1931. — [37]) *György* u. *Popovicin*, Jahrb. d. Kinderh. Bd. 132. H. 1/2. 1931. — [38]) *Collazo, Rubino* u. *Varela*, Arch. biol. Ges. (Montevideo) 1. Nr. 1. 1931. — [39]) *Herlitz, Jundell* u. *Wahlgreen*, Act. Paed. Bd. 10. S. 577/91. 1931. — [40]) *Agduhr, E.*, u. *Stenström, N.*, Act. Paed. Bd. 10. S. 167/280. 1931. — [41]) *Jundell, J.*, u. *Stenström, N.*, Act. Paed. Bd. 12. S. 113/151. 1932. — [42]) *Windaus, A.* u. *Lüttringhaus, A.*, D. m. W. Nr. 43. 1932. — [43]) *György*, Kl. W. S. 684. 1929. — [44]) *Heß, A. F.*, *Lewis, J. M.*, *Helen Riokin*, J. Med. Amer. Ass. 93. Nr. 9. 1929. — [45]) *Simmonet, H.*, u. *Tarnet, E.*, Presse méd. Nr. 29. 1929. — [46]) *Stöltzner, H.*, M. m. W. Nr. 22. 1929. — [47]) *Aschenheim*, Fortschr. d. Ther. Nr. 14. 1930. — [48]) *Schieblich*, Kl. W. Nr. 19. 1930. — [49]) *Cartland* and *Heyl*, J. of Pharm. 36. S. 619/28. 1929. — [50]) *Light, Miller* and *Frey*, J. of biol. Chem. 84. S. 487/99. — [51]) *Hoyle* u. *Burchardt*, Biochem. Ztschr. 23. S. 558/65. — [52]) *Wulfsohn*, D. m. W. Nr. 8. 1932. — [53]) *Strauß, K.*, Ztschr. f. Kinderh. 52. S. 556/76. 1932. — [54]) *Catel, W.*, Mtsschr. f. Kinderh. 51. S. 81/93. 1932. — [55]) *Doxiades, L.*, u. *Uhse, W.*, Ztschr. f. Kinderh. 55. 1933.

Lebenslauf.

Am 21. 4. 1906 wurde ich, Hans Hermann Wolfgang Uhse, als Sohn des Ober-Regierungsrats Gustav Uhse und seiner Frau Charlotte geb. Avenard in Berlin-Lichterfelde geboren. Ich besuchte von 1914 bis zum Sommer 1919 das Städtische Gymnasium zu Dortmund und anschließend das Askanische Gymnasium in Berlin. Hier bestand ich am 2. März 1925 das Abiturientenexamen.

Die vorklinischen Semester meines medizinischen Studiums verbrachte ich an den Universitäten München und Berlin. Im Sommer 1927 absolvierte ich die ärztliche Vorprüfung in Berlin. Während der klinischen Semester studierte ich in Münster i. W. und in Berlin. Als Famulus arbeitete ich innerhalb dieser Zeit an der Inneren (Frühjahr 1928) und Pathologischen (Frühjahr 1930) Abteilung des Krankenhauses Berlin-Moabit und und der Chirurgischen (Herbst 1929) des Krankenhauses Minden i. W.

Am 31. 3. 31 beendete ich mit dem Gesamturteil „Gut" mein medizinisches Staatsexamen an der Universität Berlin. Während meines praktischen Jahres arbeitete ich an der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Berlin-Britz (Prof. Dresel). Am 20. 5. 1932 erhielt ich meine Approbation. Von September 1932 bin ich als Assistenzarzt im Kaiserin-Auguste-Victoria-Haus, Reichsanstalt zur Bekämpfung der Säuglings- und Kleinkindersterblichkeit, Berlin-Charlottenburg, beschäftigt.